Aus dem Forschungsinstitut für Rheumabekämpfung und Balneologie
der Stadt Wiesbaden.
Direktor: Doz. Dr. Kühnau.

Erzeugung einer experimentellen Alkaptonurie bei der weißen Ratte durch Fütterung von reinem l. – Phenylalanin

Auftreten derselben krankhaften Erscheinungen am Knochengerüst der Ratte nach vorheriger Behandlung mit artfremdem Serum, wie sie beim Menschen bei der Arthritis alkaptonurica vorkommen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Heinz Hubert Brand

aus Trier

1939

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan:

Prof. Dr. Siebeck.

Referent:

Prof. Dr. Rößle.

Tag der Promotion: 6. 3. 39.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0046

Erzeugung einer experimentellen Alkaptonurie bei der weißen Ratte durch Fütterung von reinen natürlichem Phenylalanin. Auftreten derselben krankhaften Erscheinungen am Knochengerüst der Ratte nach vorheriger Behandlung mit artfremden Serum, wie sie beim Menschen bei der Arthritis alkaptonurica vorkommen.

Im Jahre 1859 wurde von Boedecker zum ersten Male eine Erkrankung beschrieben, bei der es auffiel, daß sich der Harn der Patienten nach längerem Stehen dunkel färbte. Er stellte fest, daß durch Zusatz von Alkali der Urin schneller schwarz wurde und bezeichnete deshalb diese Erscheinung Alkaptonurie d. h. „Alkali erfassend". Bei der Alkaptonurie handelt es sich um eine recessiv vererbbare Störung des intermediären Eiweißabbaues. Sie kann ganz ohne Beschwerden verlaufen, in den meisten Fällen aber entwickeln sich im Laufe der Jahre meist im 3. bis 4. Jahrzehnt schwere chronische Gelenkveränderungen, auf die ich später kurz noch einmal zurück kommen werde.

Zwei Fragen drängen sich zunächst auf:

1. Welches ist die Natur des Alkaptonkörpers,

2. Welches ist die Muttersubstanz dieses Alkaptonkörpers, und wie vollzieht sich der Abbau von der Muttersubstanz bis zum Alkaptonkörper beim Gesunden und beim Kranken?

Baumann und Volkow gelang es als ersten aus dem Harn eines Alkaptonurikers die Hydrochinonessigsäure oder Homogentisinsäure als den Alkaptonkörper zu ermitteln.

Baumann und Fränkel haben dann später durch Synthese dieser Substanz ihre Identität mit der aus dem Harn gewonnenen Homogentisinsäure nachgewiesen.

Weit schwieriger ist die Beantwortung der 2. Frage.

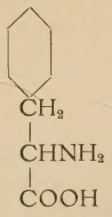
Mittelbach stellte fest, daß durch Verfütterung von Kohlehydraten und Fetten die Ausscheidung der Homogentisinsäure nicht erhöht wurde, wohl aber durch Eiweiß.

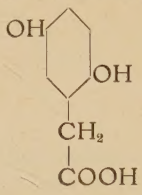
Durch ausgedehnte Versuche ist es schließlich gelungen, Phenylalanin und Tyrosin als die Muttersubstanzen der Homogentisinsäure zu ermitteln.

Die Frage des Abbauweges vom Phenylalanin zur Homogentisinsäure ist noch nicht vollkommen geklärt, wie aus den verschiedenen bisher veröffentlichten Ansichten hervorgeht.

Eines tritt bei der Betrachtung der beiden Formeln

Phenylalanin und Homogentisinsäure





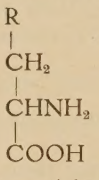
klar hervor. In der Seitenkette muß eine Verkürzung von 3 auf 2 Glieder eintreten unter gleichzeitigem Verlust des N. Weiter muß bei den am Ring in o. u. m. — Stellung stehenden H — Atomen eine Oxydation stattfinden.

Baumannn glaubte, daß diese Umwandlung auf Bakterientätigkeit im Dünndarm zurückzuführen sei. Diese Anschauung ist widerlegt.

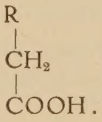
Neubauer ging folgenden Weg:

I. Veränderungen der Seitenkette:

Aus dem Aminopropionsäurerest des Phenylalanins und Tyrosins



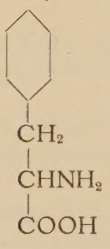
muß der Essigsäurerest der Homogentisinsäure werden.

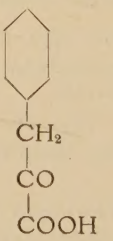


Zunächst wird NH^3 abgespalten und zugleich findet eine Oxydation statt.

Es wird also aus

Phenylalanin — Phenylbrenztraubensäure

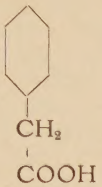




+O.

Diesen Vorgang nennt man oxydative Desamidierung.

Durch Zutritt von O und Abgabe von CO^2 entsteht dann der Homogentisinsäurerest

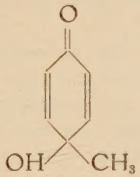


$+ CO_2$.

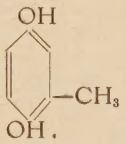
Weit schwieriger als der Abbau der Seitenkette ist die Deutung der Veränderungen am Benzolkern, bei der es zur Oxydation der in o und m Stellung stehenden H — Atome kommt. Daß dies möglich ist, geht aus der von Bamberger entdeckten Reaktion hervor: Oxydation von p — Kresol mit Caro'schem Reagens ergibt p — Toluchinol, welches sich dann leicht in Toluhydrochinon umlangern läßt.

Kresol

Toluchinol

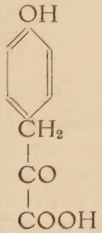


Toluhydrochinon



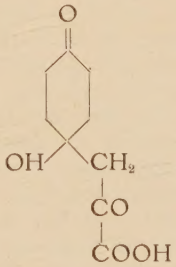
Diese Oxydation gleicht sehr der Bildung von Homogentisinsäure aus Tyrosin, sodaß anzunehmen ist, daß auch bei dieser Zersetzung als Zwischenprodukt ein Chinol auftritt.

p — Oxyphenylbrenztraubensäure

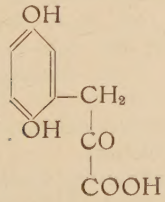


—

Chinol

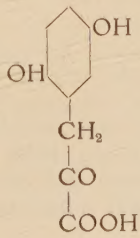


Hydrochinonbrenztraubensäure



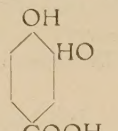
—

Homogentisinsäure



$+ O$.

Da die p — O H Gruppe des Tyrosin unter diesen Umständen eine wesentliche Voraussetzung für die Umwandlung in Homogentisinsäure ist, so muß das Phenylalanin diese Gruppe erst erwerben (Hydroxylierung in der Parastellung), was im Tierkörper ein bekannter Prozeß ist.
Dies ist speziell für das Phenylalanin dadurch erwiesen, das Phenylalanin das Tyrosin bei der Ernährung zu vertreten vermag.
Der weitere Abbau der Homogentisinsäure beim normalen Individuum muß wahrscheinlich in irgend einer Veränderung des Benzolrings bestehen, die zur Aufspaltung desselben führt. Dies wird wohl zum Teil auch daraus geschlossen, daß der Alkaptonuriker eine andere aromatische Säure, die Gentisinsäure



, die der Gesunde teilweise zerstört, quantitativ wieder ausscheidet.
Weiterhin hat G r o ß angegeben, daß normales Blutserum Homogentisinsäure zerstört, das des Alkaptonurikers aber nicht. Bei der Zerstörung der Hs. durch Normalserum tritt eine flüchtige Acetonreaktion auf, weshalb angenommen werden kann, daß der weitere Abbau der Hs. über die Acetonkörper geht. Wahrscheinlich tritt als Oxydationsprodukt der Hs. ihr Chinon auf mit weiterer Bildung von Croton- und Bernsteinsäure. Es handelt sich demnach bei der Alkaptonurie um eine Unmöglichkeit der Sprengung des Benzolrings bezw. eine Störung der Chinonbildung.
Diese Deutung der Stoffwechselanomalie ist wohl heute am meisten anerkannt. Nur einige Autoren wie D a k i n behaupten, daß die Hs. nicht ein normales Produkt des intermediären Stoffwechsels sei, sondern ein fehlerhaftes Stoffwechselprodukt. Dakin begründet dies damit, daß es noch nicht gelungen sei, Alkaptonurie experimentell durch Verabreichung von Phenylalanin zu erzeugen.
Es ist aber mit Sicherheit anzunehmen, daß es sich bei der Hs. um ein normales Zwischenprodukt handelt, denn während fast alle anderen aromatischen Säuren unverbrennbar sind, wird die Hs. vom Normalen zum großen Teil zerstört. Die Erzeugung einer experimentellen Alkaptonurie ist eine wichtige Stütze der Theorie von N e u b a u e r.
Wie die nachfolgende Versuchsanordnung zeigt, ist es mir gelungen, eine experimentelle Alkaptonurie durch Fütterung von reinem — natürlichem l. — Phenylalanin bei der weißen Ratte hervorzurufen. In engem Zusammenhang mit der Alkaptonurie steht die Ochronose. Unter diesem Namen hat V i r c h o w einen Fall veröffentlicht, bei dem eine Schwarzfärbung aller Knorpel und knorpelähnlichen Teile festzustellen war. Die Gelenke zeigten dieselben Erscheinungen, wie sie bei der Arthritis deformans vorhanden sind. Der Zusammenhang dieses schwarzen Pigments mit der Hs war allerdings Virchow noch nicht bekannt.
P i c k hat nun durch Erzeugung einer experimentellen Carbolochronose nachgewiesen, daß das bei der Ochronose entstehende Pigment nicht vom Blutfarbstoff abstammt, sondern durch Oxydation von Phenolen, zu

welchen auch die Hs. gehört, gebildet wird. Dieser von ihm erzeugten exogenen Carbolochronose hat er die endogene Ochronose des Alkaptonurikers gegenübergestellt. Es handelt sich demnach bei der Ochronose um die Ablagerung von Hs. in Gelenken, Knorpeln und Sehnen, die ebenso wie die Salizylsäure eine besondere Affinität zu diesen Gelenken besitzt. Durch die Ablagerung der Hs. kommt es zu schweren degenerativen Veränderungen der Gelenkknorpel, die unter dem Namen Arthritis alkaptonurica bekannt sind.

In meinen Experimenten mit den weißen Ratten habe ich nun versucht, bei den Tieren, bei denen eine Alkaptonurie aufgetreten war, eine Arthritis alkaptonurica zu erzeugen.

Ich bin dabei von den Versuchen von Friedberger u. Klinge ausgegangen, die durch wiederholtes Einspritzen von artfremden Eiweiß eine Hyperergie erzeugt haben, das heißt eine Überempfindlichkeit gegenüber diesem Serum. Durch mehrfache Injektionen von artfremden Serum in die Gelenke ist eine Arthritis zustandegekommen, ja es war sogar darüber hinaus bei Einspritzungen, die nicht direkt ins Gelenk gemacht wurden, eine hyperergische Arthritis festzustellen. Ich habe nun meinen Ratten, sowohl den Versuchstieren 1 — 3, als auch den Kontrolltieren mehrfach artfremdes Serum gespritzt, in der Annahme, daß sich bei den eigentlichen Versuchstieren durch die Anwesenheit von Hs. stärkere Gelenkveränderungen finden würden, als bei den Kontrolltieren. Diese Annahme hat sich später bestätigt. Schon in Vivo konnte man bei den Ratten die mit Ph. gefüttert waren, einen hinkenden Gang feststellen, ebenso wie Gelenkverdickungen an den Kniegelenken. Ganz eindeutig zeigen sich aber die Veränderungen im Sinne einer Arthritis an den Röntgenbildern (weiter unten), während bei den Kontrolltieren keine wesentlichen Veränderungen festgestellt werden konnten.

Experimenteller Teil.

Am 7. 12. 37 wurden 6 weiße Ratten männlichen Geschlechts in Einzelkäfige gesetzt, bei denen es möglich war, den Urin der Ratten in Glaskolben aufzufangen. In die Behälter wurden je 2 ccm Essigsäure zugesetzt, um die Oxydation der Hs. bei der Berührung des Urins mit der Luft zu vermindern, denn, wie bekannt, oxydiert Hs. weniger leicht in einer Säurelösung. Die Ratten 1 — 3 wurden als eigentliche Versuchstiere benutzt, während die Ratten 4 — 6 als Kontrolltiere angesetzt waren. Die Ratten wurden mit einem Futter ernährt das sehr arm an Aminosäuren war.

Es bestand aus:

500 gr.	Semmelmehl	33,5 gr.	Leber
250 „	Haferschrot	33,5 „	Hefe
250 „	Weizenschrot	20 „	Osborn-Mendel-Salzgemisch

Zusammensetzung des Osborn-Mendel-Salzgemisch (entnommen aus Methoden der Vitaminforschung Dr. phil. Bomskow, Verlag Thieme, Leipzig)

$CaCO_3$	134,8 gr.	Kalium jodit	0,02 gr.
Na_2CO_3	34,2 „	Natrium fluorid	0,248 „
H_3PO_4	103,2 mal 100 : 85 gr.		
H_2SO_4	9,2 mal 100 : 96 gr.		

Zitronensäure 111,1 + 1,5 H_2O

Ferricitrat 6,34 + 1,5 H_2O

Kalium Aluminium alaun 0,0245 gr.

Magnesium Carbonat 24,2 gr. Kalium Carbonat 143,2 gr.

H C l 53,4 × 100 : 37, Mangansulfat 0,079 gr.

Dem Futter der Tiere 1 — 3 wurde Ph. zugesetzt und zwar wurde versucht, die tägliche verfütterte Menge Ph. pro Tier auf 0,4 gr. zu halten. Es wurde gefüttert vom 7. 12. 37 bis 9. 2. 38. In dieser Zeit wurden 70 gr. Ph. verbraucht. In der Zeit vom 19. 1. 38 bis 29. 1. 38 wurde kein Ph. verfüttert, da Schwierigkeiten in der Beschaffung des Materials auftraten. Das Fehlen des Ph. in der Nahrung ist deutlich aus der später folgenden Tabelle der quantitativen Bestimmung der Hs. im Urin zu sehen.
Es wurde eine genaue Aufzeichnung der täglichen Nahrungsaufnahme, sowie der täglichen Urinmengen geführt, auch wurden die Ratten häufiger gewogen.

Die Urinmenge pro Ratte schwankte zwischen 3 und 9 ccm.

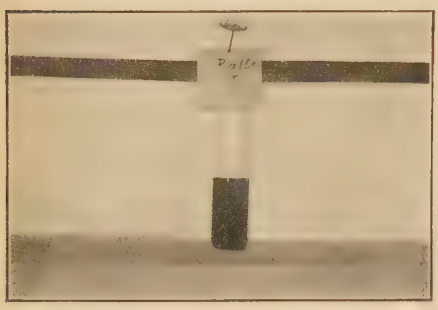
Das Anfangsgewicht der Ratten betrug:

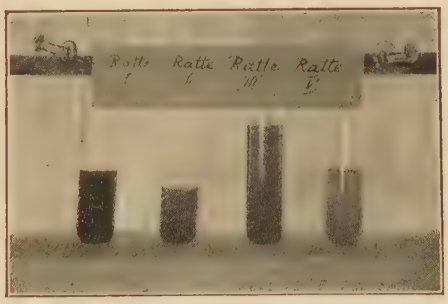
1.	90 gr.	4.	105 gr.
2.	100 „	5.	112 „
3.	120 „	6.	100 „

Um den 10. 12. 37 trat bei sämtlichen Ratten Räude auf, was bei mehreren Tieren eine wesentliche Gewichtsabnahme zur Folge hatte.

Gewicht am 13. 12. 37		Gewicht am 22. 12. 37	
1.	100 gr.	1.	97 gr.
2.	107 „	2.	93 „
3.	139 „	3.	130 „
4.	99 „	4.	+ „
5.	119 „	5.	102 „
6.	100 „	6.	90 „

Die Ratte 4 ging am 20. 12. 37, wahrscheinlich an Magen-Darmkatarrh ein. Für dieses Tier wurden später 2 neue Kontrolltiere unter denselben Bedingungen unter gleicher Zeitkontrolle eingesetzt. Es wurde versucht, mit täglichen Gaben von Lebertran und Abreiben der von Räude bedeckten Stellen mit Olyren dem Übel entgegen zu treten, was tatsächlich nach einiger Zeit Erfolg hatte.





Für die qualitative Feststellung der Hs. im Urin wurden die üblichen Reaktionen angewandt, nämlich:
Auf Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung tritt in der Kälte Reduktion, d. h. eine Ausscheidung schwarzen metallischen Silbers ein. Der Harn gibt Millon-Reaktion und mit verdünntem Eisenchlorid vorübergehende Grünfärbung.
Am 22. 12. 37, also nach 15 Tagen seit Beginn der Fütterung, wurde zum erstenmal qualitativ Hs. festgestellt. Der Harn der Versuchstiere war dunkel, besonders der der Ratte 1, und wurde im Laufe der nächsten Tage immer schwärzer. Vorstehende Bilder veranschaulichen deutlich die Dunkeltönung bei den Ratten 1 bis 3, im Gegensatz zum Kontrolltier, bei dem der Urin hell ist.

Vom 22. 12. 37, also vom Tage des ersten Auftretens von Hs. im Harn der Ratten wurde in Abständen von 1—2 Tagen die Hs. quantitativ bestimmt und zwar nach folgender Anordnung:

Bestimmung der Hs.: Nach Methode von Lieb u. Lanyar aus Hoppe Seyler B. 181. S. 199. Jahrgang 1929.

Die 2 ccm. Essigsäure, die in die Kolben zur Vermeidung der Oxydation der Hs. gegeben waren, mußten bei Bestimmung der Harngesamtmenge abgezogen werden. Von der Gesamtmenge wurde 1 ccm. angewandt. Zunächst mit 100 ccm. Wasser verdünnt, dazu 2 ccm, Stärke. Darin aufgelöst 0,5 gr. Natriombicarbonat. Bis zur Blaufärbung (schwachblau, anfangs wurde etwas intensiver gefärbt) n/20 Jodlösung zugesetzt. Nochmals 0,25 Natriumbicarbonat dazu. Weiter 1 ccm. Stärke, 50 ccm. Schwefelsäure und als Letztes 2,5 ccm. Jodkali. Dann mit n/50 Natriumthiosulfat (1 ccm. aufgefüllt auf 100 ccm in einem geeichten Kolben) titriert.
Dabei ergab der Tagesdurchschnitt im Urin der Ratten 1 — 3 folgende Mengen Hs. in mg umgerechnet:

Gefüttertes Ph. in gr. pro 100 gr. Rattengewicht.	Bei Ratte 1	2	3	am
0.4 gr.	2,4	2,73	2,01	„ 22./23. 12. 37
0.4 gr.	3,1	1,55	3,36	„ 23./24.
0.4 gr.	3,1	1,55	3,36	„ 24./25.
0.4 gr.	5,48	4,20	—	„ 27.—31. 12.
0.4 gr.	8,48	5,21	3,98	„ 31. 12. — 2. 1. 38
0.27 gr.	11,005	5,4	7,65	„ 2. 1. — 4. 1. 38
0.27 gr.	9,45	4,338	5,025	„ 4. 1. 38
0.42 gr.	21,24	4,782	5,025	„ 5. 1. — 6. 1. 38
0.42 gr.	30,21	9,99	11,45	„ 7. 1. — 8. 1. 38
0.42 gr.	8,54	7,9	6,14	„ 9. 1. — 10. 1. 38
0.42 gr.	10,41	14,51	13,27	„ 10. 1. — 13. 1. 38
0.37 gr.	9,29	21,9	11,40	„ 13. 1. — 15. 1. 38
0.37 gr.	11,85	6,64	8,11	„ 15. 1. — 17. 1. 38
—	—	11,55	6,152	„ 17. 1. — 19. 1. 38
—	in ungünstigem Licht, deshalb nicht verwertet.			„ 20. 1. — 21. 1. 38
—	2,7	11,2	2,4	„ 22. 1. — 24. 1. 38
—	2,5	1,5	3,2	„ 25. 1. — 27. 1. 38
—	2,3	3	5,7	„ 28. — 29. 1. 38
0.33 gr.	—	3,4	4,9	„ 30. — 31. 1. 38
0.22 gr.	0,1	0,3	0,32	„ 1. 2. — 2. 2. 38
0.22 gr.	0,2	0,19	0,19	„ 3. — 5. 2. 38
0.22 gr.	0,1	0,4	0,4	„ 6. — 7. 2. 38

An den unterstrichenen Tagen wurde auch bei den Versuchstieren Kontrollfutter gegeben.

Die Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Hs. bei den Kontrolltieren schwankten zwischen 0,00 und 0,09.
Eine Titration ergab 0,19 mg Hs. in der Tagesmenge Urin, wahrscheinlich ist aber übertitriert worden.

Man sieht aus dieser Tabelle, daß, nachdem einmal Hs. im Harn aufgetreten war, der Wert von Hs. ständig anstieg mit zeitweise auftretenden Ausschüttungen größerer Mengen Hs., daß aber, nachdem die Fütterung von Hs. ausgesetzt wurde, die Werte für Hs. rapid abfallen und, nachdem nach etwa 10tägiger Pause wieder 7 Tage Hs. gefüttert sind, noch nicht angestiegen sind.

Wie nun oben bereits erwähnt, wurde sämtlichen Ratten 14 Tage nach dem ersten Auftreten von Hs. im Harn in Abständen von 3—12 Tagen 7 mal parenteral Pferdeserum gespritzt. Nach einigen Seruminjektionen war bei den Versuchstieren 1 — 3 ein hinkender, schwerfälliger Gang festzustellen, wovon bei den Kontrolltieren nichts zu sehen war.

Am 9. 2. 38 wurden sämtliche Ratten mit Chloroform getötet. Die Sektion ergab bei allen Ratten makroskopisch keinen wesentlichen Befund.

Organe und Skelette wurden in 10% Formalinlösung eingelegt.

Die Skelette wurden geröntgt.

Rö. Befund:

1. An der unteren Wirbelsäule unregelmäßige Struktur, während die obere Wirbelsäule und Schwanz tadellose Abgrenzung der einzelnen Wirbel zeigen. An beiden Hüftgelenken unregelmäßige Gelenkslinien mit Osteophytenzäckchen. Auch an den Kniegelenken geringgradige Unregelmäßigkeiten, besonders am Femurkopf. Unsymetrische Verdickungen an den Rippen 6, 7, 8 u. 9 in der Scapularlinie.
2. An der Wirbelsäule in Beckenhöhe unscharfe Grenzen der einzelnen Wirbel, und völlig verstrichene Zwischenwirbelscheiben. Mäßige Auftreibungen an den Knorpelgrenzen.
3. (siehe Bild 1) Auffallend kräftige Querfortsätze an den Lendenwirbeln, besonders links. An beiden Kniegelenken deutlich arthritische Veränderungen. In der Kniekehle bds. kleiner Vorsprung bezw. freier Knochen. Deutliche Verknöcherung der mittleren Schwanzwirbelsäule etwa 7 — 10. Zwischenwirbelscheiben der Lendenwirbelsäule verstrichen.
4. frühzeitig eingegangen (nicht geröntgt).
5. An Extremitäten wie Wirbelsäule glatte Konturen.
6. An beiden Schultergelenken kleine unregelmäßige Auszackungen an der Gelenkpfanne rechts mehr als links. Auch arthritische Veränderungen an den Kniegelenken, Auflagerungen auf dem Schwanz. Einzelne Wirbel lassen sich tadellos unterscheiden. Fraktur am rechten Unterschenkel mit Kallus.
7. Schulter-, Hüft- und Kniegelenke zeigen glatte Konturen. Auch hier kommen an der Lendenwirbelsäule die Zwischenwirbelscheiben nicht gleichmäßig heraus, aber die Veränderungen sind viel geringer als bei 1 — 3. An den Rippen keine krankhaften Veränderungen.

8. (siehe Bild 2) Gelenkspalten, Schulter-, Hüft- und Kniegelenke zeigen glatte Konturen. Auch kommen hier die Zwischenwirbelscheiben an der ganzen Wirbelsäule gut heraus.

Anmerkung zu 6: Tier 6, bei dem Veränderungen an Schulter- und Hüftgelenken festzustellen waren, war recht schwach, fraß schlecht und hatte sehr an Gewicht abgenommen, so daß bei diesem Tier die Injektionen ein stärkre Reaktion hervorgerufen hatten. Immerhin sind die Veränderungen geringer als bei 1 bis 3.

Der Befund der Röntgenbilder der mit Phenylalanin gefütterten Ratten ähnelt sehr dem Befund, wie wir ihn bei den Bildern einer schweren Arthritis alkaptonurica finden.

Zum Vergleich seien Bilder angeführt.

(Siehe Bild 3) Hyperplastische Knochenbildungen unterhalb der Patella im Sinne der Osteomatosis. Wucherungen an den Knorpelknochengrenzen und freie Gelenkkörper.

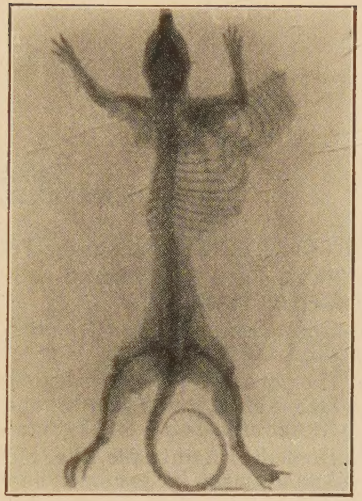
(Siehe Bild 4) Bei der Wirbelsäulenaufnahme finden sich Zäckchen an den Wirbelkörperecken und knorpelige Wirbelkörperrandleisten, die den Zwischenwirbelraum überbrücken. Die Gelenkspalten der kleinen Wirbelgelenke sind verschwunden.

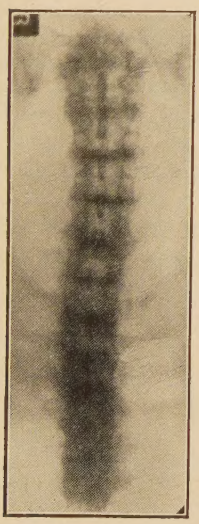
Zusammenfassung:

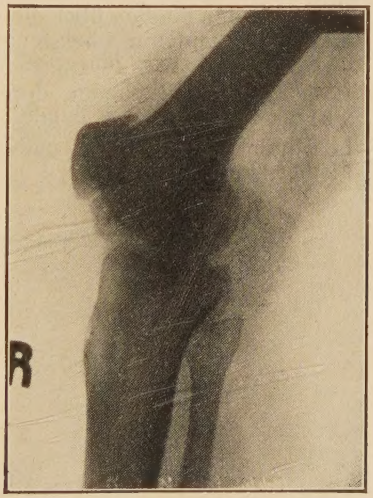
Durch tägliche Fütterung von 0,4 gr. reinem natürlichem l-Phenylalanin an weiße Ratten längere Zeit hindurch ist es gelungen, eine Ausscheidung größerer Mengen Hs. im Urin hervorzurufen. Dadurch wird die Theorie Neubauers gestützt, daß die Hs. ein normales Zwischenprodukt des intermediären Stoffwechsels ist.
Durch Sensibilisierung der alkaptonurischen Ratten mit Pferdeserum wurden an den Gelenken derselben etwa die gleichen Veränderungen hervorgerufen, wie wir sie beim Menschen bei der Arthritis alkaptonurica sehen, während bei den nicht alkaptonurischen Ratten, die ebenfalls mit Pferdeserum vorbehandelt waren, keine arthritischen Veränderungen zu finden waren.
Damit ist es zum ersten Male im Tierversuch gelungen, experimentell durch Verfütterung von reinem, natürlichem l-Phenylalanin das Krankheitsbild der Arthritis alkaptonurica zu erzeugen.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir Pflicht und Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Rößle für die Übernahme des Referats und Herrn Doz. Dr. Kühnau für die Überlassung des Themas, sowie für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

3






R

Literatur-Verzeichnis.

1. Klinge: Ergebnisse der Pathologie, Bd. 27, 1933.
2. Strauch: Stoffwechsel und Gelenkerkrankungen aus Militärarzt, Heft 1, Jahrg. 3.
3. Über Ochronose von Koloczk aus Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. L XX I, Heft 1.
4. Hoppe-Seylers Zeitschrift für phys. Chemie, Bd. 247, Heft 4 u. 5. Der Abbau des Tyrosins und seiner Verwandten durch Leber- und Nierenbrei. Seite 141. Jahrgang 1937.
5. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 95, 1909. Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus von Neubauer.
6. Tannhäuser: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Verlag Bergmann, München.
7. Handbuch der normalen und pathol. Physiologie. Bd. 5, Stoffwechsel und Energiewechsel. S. 851.
8. Vergleichende Studien über die Umwandlung der Aminosäure. Experimentelle Alkaptonurie bei der weißen Ratte (Evangeline Papa George und Hovard Lewis, Journ. of. Biol. Chem. Band 123. S. 211. 1938.
9. Handbuch der Biochemie der Menschen und der Tiere. Oppenheimer 2. Auflage, 8. Band.
10. Lehrbuch der speziellen pathol. Physiologie von Becher, Verlag Fischer, Jena.

Lebenslauf.

Ich, Heinz-Hubert Brand wurde am 16. 6. 13 in Trier als Sohn des Studienrats Prof. Dr. Brand geboren.

In Trier besuchte ich drei Jahre die Vorschule, hier auch das Friedrich-Wilhelmsgymnasium bis mein Vater während der französischen Besatzungszeit aus dem Rheinland ausgewiesen wurde. Während der zwei Jahre dauernden Ausweisungszeit wohnte ich ein Jahr mit meinen Eltern in Sigmaringen, wo ich das dortige humanistische Gymnasium besuchte und ein Jahr in Münster/Westf. als Schüler des dortigen Paulinums. Nach Aufhebung des Ausweisungsbefehls kehrte ich wieder an das Staatliche Friedrich-Wilhelms-Gymnasium in Trier zurück, wo ich bis einschließlich Obersekunda blieb. Den Rest meiner Gymnasialzeit absolvierte ich auf dem Staatl. Kaiser-Wilhelms-Gymnasium in Trier, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand.

Vom Sommersemester 1932 bis einschließlich Sommersemester 34 studierte ich an der Universität Würzburg, wo ich am 1. August 34 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 34/35 war ich an der Universität Köln immatrikuliert.

Am 1. 4. 35 trat ich als Fahnenjunker (i. San. Korps) bei der 1. Komp. des J.R. 15 in Gießen ein. Ich belegte zugleich an der Universität. Nach Abschluß meiner militärischen Ausbildung wurde ich am 1. 11. 35 zur Militärärztlichen Akademie versetzt, wo ich Anfang Nov. 1937 mein medizinisches Staatsexamen beendete.

Seitdem bin ich als Unterarzt am Kurlazarett Wiesbaden tätig.